

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

22.1 Stadium 0a (TaN0M0), stadium I (T1N0M0)

22.1.1

Základem léčby je transuretrální resekce (TUR).

Doporučována je jednorázová intravezikální aplikace chemoterapeutika po TUR v den výkonu (optimálně do 6 hodin).

Používaná cytostatika: mitomycin-C, epirubicin.

Opakovaná resekce (re-TUR) je doporučena v případě pochybností o úplnosti první resekce, u všech T1 tumorů a v případě absence svaloviny detruzoru v resekatu (neplatí pro TaLG/G1 a primární CIS).

22.1.2

Další postup, případně intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a progresu, které odhadujeme na základě prognostických faktorů:

- Rozlišení Ta a T1.
- Věk
- Stupeň buněčné diferenciaci.
- Frekvence předchozích recidiv.
- Počet tumorů, plošný rozsah, případně přítomnost doprovodného ložiska Tis.

Aktualizovaný kalkulátor umožňuje výpočet rizika progresu (v případě obou klasifikací WHO – 1973 nebo 2004/2016 – je vhodné použít WHO 1973). Kalkulátor je dostupný na adrese <https://nmibc.net/>

22.1.3

Základem dalšího postupu jsou vždy pravidelné kontroly spočívající v cystoskopii a cytologickém vyšetření moči – viz follow-up.

Konkrétní postup (podle kalkulátoru rizika):

- U pacientů s nízkým rizikem tumorů pouze kontroly.
- U pacientů se středně vysokým rizikem tumorů další intravezikální chemoterapie* nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou.
- U pacientů s vysokým rizikem tumorů intravezikální imunoterapie BCG vakcínou. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.
- U pacientů s velmi vysokým rizikem je vhodné diskutovat o provedení okamžité radikální cystektomie.

Používaná cytostatika:

mitomycin-C, epirubicin

*Schéma (liší se dle použitého cytostatika): např. u mitomycinu-C se jedná většinou o 4 instilace v týdenních intervalech, další 4 týdny do celkové doby 12 měsíců.

Používaná imunoterapie:

BCG vakcína

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,

v případě vysokého rizika fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech

vždy à 6 měsíců do celkové doby 3 let.

Po třech nebo šesti měsících léčby je vhodné provést vícečetnou biopsii měchýře k ověření efektu instilací. (Pokud je k dispozici, je vhodné použít fotodynamickou diagnostiku – PDD).

V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

U pacientů s Ta/T1 high-grade nádory nebo Tis lze v případě nedostupnosti BCG nebo po selhání intravesikální léčby individuálně zvážit intravesikální termochemoterapii nebo radiofrekvenčně-indukovanou intravesikální chemohypertermii, která se provádí na specializovaných pracovištích.

22.2 Stadium 0is (TisN0M0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou.

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech
udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,
fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců do celkové doby 3 let.
Po třech nebo šesti měsících léčby je možné provést vícečetnou biopsii měchýře k ověření efektu instilací. (Pokud je k dispozici, je vhodné použít fotodynamickou diagnostiku – PDD). V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

22.3 Stadium II a III

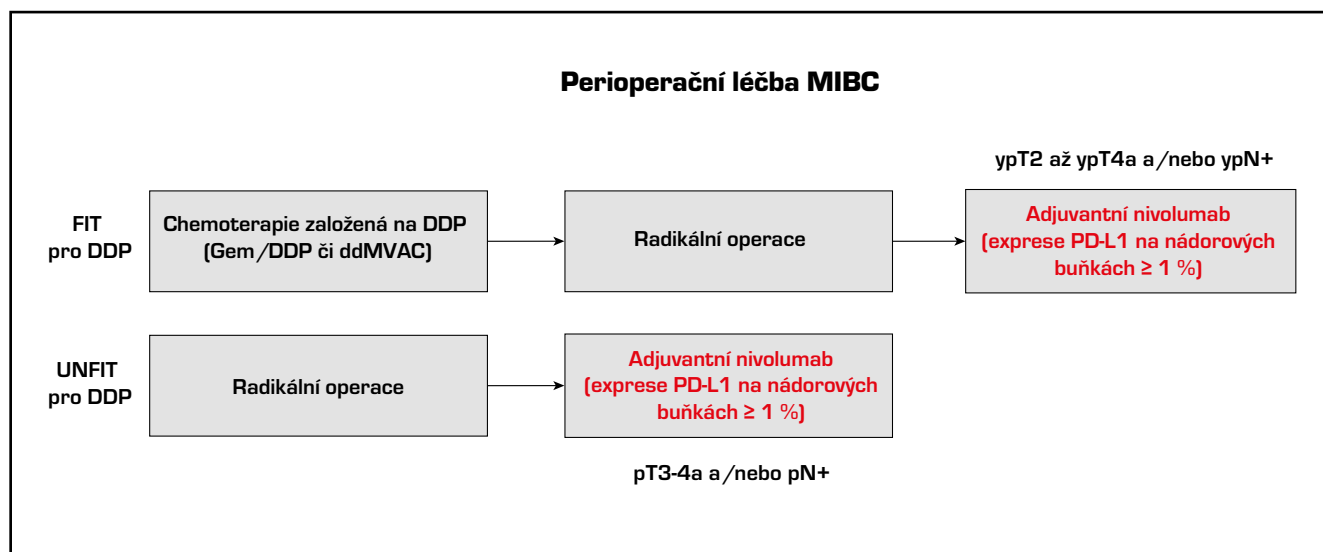
Staging a radikální chirurgickou léčbu provádí urolog. Indikace k radikální léčbě by měla být na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu.

A. Radikální chirurgická léčba (radikální cystektomie a pánevní lymfadenektomie)

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

Neoadjuvantní systémová chemoterapie s cisplatinou v případě T2-T4a N0M0 tumorů před cystektomií s cílem eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive dosažení downstagingu (úroveň důkazů 1). Pouze s cisplatinou kombinované neoadjuvantní režimy prokázaly prodloužení přežití. **V současnosti je neoadjuvantní systémová chemoterapie preferována před adjuvantní.** U pacientů s hraniční či mírnou renální insuficiencí je možno rozdělit dávku cisplatinu na dva dny (35 mg/m² – den 1 a 2, či den 1 a 8; úroveň důkazů 2B). **Perioperativní chemoterapie s karboplatinou není této indikaci doporučena.** MVAC v klasickém dávkování není v neoadjuvanci doporučen pro vyšší toxicitu ve srovnání s režimy ddM- VAC a gemcitabin/DDP.

Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažována po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a při průkazu lymfovaskulární invaze u pacientů, kteří nedostali neoadjuvantní chemoterapii a jsou cisplatina fit (definice níže) (úroveň důkazů 2B). Také je možné podání adjuvantní léčby nivolumabem a to v situacích uvedených v schématu níže, při pozitivě exprese PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1% (úroveň důkazů 2B).



Používaná cytostatika a imunoterapie:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, gemcitabin, nivolumab.

Použité režimy:

gemcitabin/DDP, ddMVAC, nivolumab v monoterapii

Režimy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, imunoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů 3–4 cykly
<i>Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)</i>			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny 3–4 cykly
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny 3–4 cykly
Nivolumab	240 mg i.v. 480 mg i.v.	1. 1.	à 2 týdny à 4 týdny Po dobu 1 roku

B. Multimodální měchýř šetřící postupy (kombinace TUR, radioterapie, systémové chemoterapie) v rámci protokolů u vybraných a informovaných pacientů (menší nádory T2, bez CIS).

Záchovné režimy:

Vhodné jen pro pacienty neschopné cystektomie nebo cystektomii odmítající. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru (případně ve více dobách).

Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m² à 3 týdny + konkomitantní radioterapie.

22.4 Stadium IV (lokálně pokročilý karcinom či metastatické onemocnění)**22.4.1 Lokoregionálně pokročilé nádory TxN1-3M0**

A. Radikální chirurgická léčba u operabilních nádorů (radikální cystektomie a pánevní lymfadenektomie). Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

Neoadjuvantní systémová chemoterapie před cystektomií s cílem dosažení down-stagingu (preference – úroveň důkazů 1). Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažovanou možností léčby u cisplatina fit pacientů, zvláště nebyla-li podána neoadjuvantní léčba. Adjuvantní imunoterapie nivolumabem může být indikována, za podmínek uvedeném ve schématu odstavce 22.3. V případě reziduálního nádoru po cystektomii je zvažována radioterapie nebo paliativní chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

B. Radioterapie u inoperabilních nádorů či u pacientů neschopných radikální operace, event. v kombinaci se systémovou chemoterapií dle celkového stavu pacienta.

22.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

Paliativní systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta. Možno též zvážit imunoterapii checkpoint inhibitory (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab).

Prognóza je horší u nemocných ve špatném celkovém stavu (Karnofsky PS <80 %) a s viscerálními metastázami.

Používaná chemoterapie:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin, paklitaxel, vinflunin, enfortumab vedotin

Použité režimy:

Preferovanými režimy první linie léčby jsou DDP/gemcitabin a ddMVAC (úroveň důkazů 1). Pokud nejsou pacienti k cisplatině vhodní, je v současné době preferována v první linii léčby (před imunoterapií) chemoterapie na bázi karboplatiny. U platinových režimů je po dosažení kontroly onemocnění indikována udržovací léčba avelumabem (úroveň důkazů 1). Individuálně lze v první linii léčby indikovat i pembrolizumab a atezolizumab (úroveň důkazů 2A) při pozitivitě PD-L1 exprese (viz schéma první linie léčby).

Po vyčerpání efektu první linie lze podat imunoterapii pembrolizumabem nebo atezolizumabem (oba úroveň důkazů 1) nebo nivolumabem (úroveň důkazů 2B) či chemoterapii vinfluninem (úroveň důkazů 1). Enfortumab vedotin je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a terapii inhibitory PD-1 či PD-L1 (úroveň důkazů 1). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou jsou také možnou alternativou (úroveň důkazů 2A) (viz schémata léčby po progresi na první linii léčby).

Checkpoint inhibitory

Atezolizumab

Atezolizumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo kteří jsou považováni za nevhodné pro cisplatinu a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$.

Nivolumab

Nivolumab v monoterapii je indikován k léčbě lokálně pokročilého neresekabilního nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předchozí léčby obsahující platinu bez ohledu na PDL1 expresi.

Pembrolizumab

Pembrolizumab v monoterapii je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu bez ohledu na PD-L1 expresi.

Nebo jako monoterapie je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří nejsou vhodní pro chemoterapii obsahující cisplatinu a jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 .

Avelumab

Avelumab je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem bez ohledu na expresi PD-L1, kteří jsou bez progresu po chemoterapii na bázi platiny.

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny kontraindikace k podání cisplatiny (cisplatina, „unfit“ pacienti) – stačí splnění jednoho parametru. U poruchy sluchu je indikace k podání cisplatiny na zvážení klinického onkologa. Kromě níže uvedených se uplatňují obecné kontraindikace chemoterapie (ECOG ≥ 3 , závažné komorbidity zásadně ovlivňující přežití nebo orgánové funkce, dále aktivní závažná infekce, nesouhlas a nespoupráce pacienta).

ECOG PS ≥ 2
Clearence kreatininu $<60\text{ml/min}$
Neuropatie stupně ≥ 2
Srdeční selhání stupně III a více
Audiometrická ztráta sluchu stupně ≥ 2

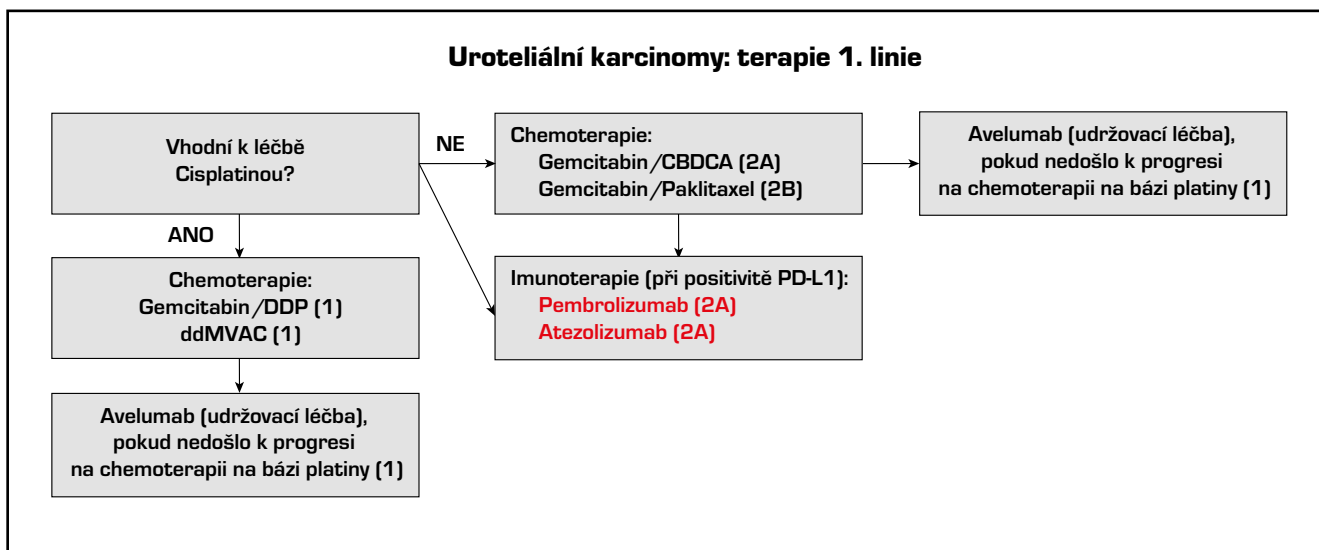
Režimy 1. linie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů 3–4 cykly
<i>Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)</i>			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny
gemcitabin/karboplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	za 4 hod. po aplikaci
gemcitabinu			à 3 týdny
paklitaxel/gemcitabin			
paklitaxel	180–200	1.	
gemzar	1000	1., 8., 15.	jednou 21–28 dnů
Avelumab			
(udržovací léčba po chemoterapií s platinou)	800 mg i.v.	1.	à 2 týdny
Atezolizumab			
U pacientů neschopných léčby cisplatinou a s PD-L1+ nádorem)	1200 mg i.v.	1.	à 3 týdny
Pembrolizumab			
(U pacientů neschopných léčby i.v. cisplatinou a s PD-L1+ nádorem)	200 mg 400 mg i.v.	1.	à 3 týdny à 6 týdnů

Při kontraindikaci DDP je možno použít CBDCA. Je nutno si uvědomit, že CBDCA má nižší účinnost. Taktéž je možné zvážit u těchto pacientů podání atezolizumabu či pembrolizumabu.

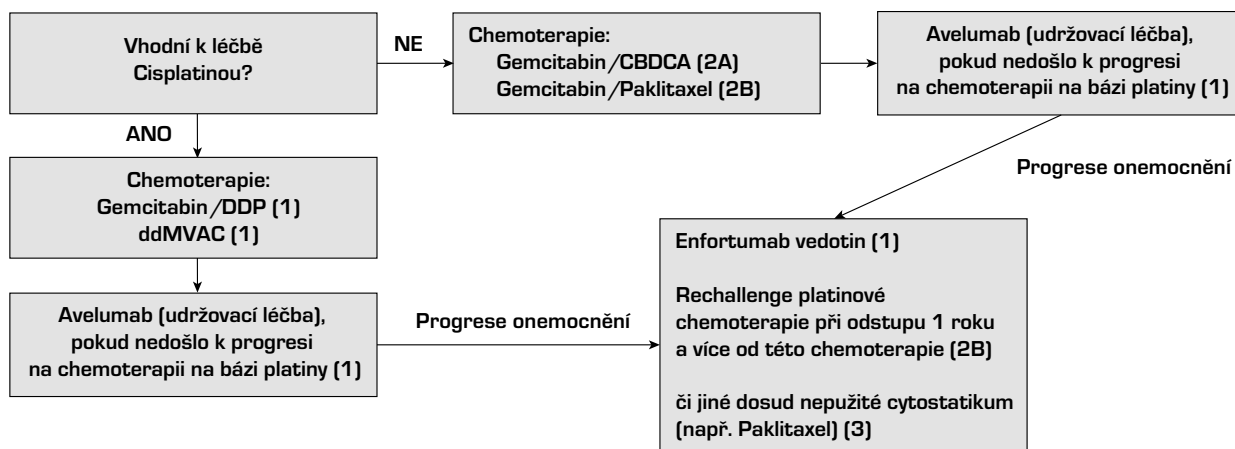
Režimy 2. a vyšší linie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin			
gemcitabin	1000–1200	1., 8., 15.	à 4 týdny
vinflunin			
vinflunin	280–320	1. 20 min.	à 3 týdny
paklitaxel			
paklitaxel	175–200	1. ve 3hodinové infuzi	
<i>přesvětření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit</i>			
MVAC			
metotrexát	30	1.,15.,22.	
vinblastin	3	1.,15.,22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů
<i>MVAC – tento režim možno použít v modifikaci u silně předlécených pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu.</i>			
Enfortumab vedotin	1,25	1., 8., 15.	à 4 týdny
Atezolizumab	1200 mg i.v.	1.	à 3 týdny
Nivolumab	240 mg i.v.	1.	à 2 týdny
Pembrolizumab	200 mg i.v. 400 mg i.v.	1.	à 3 týdny à 6 týdnů

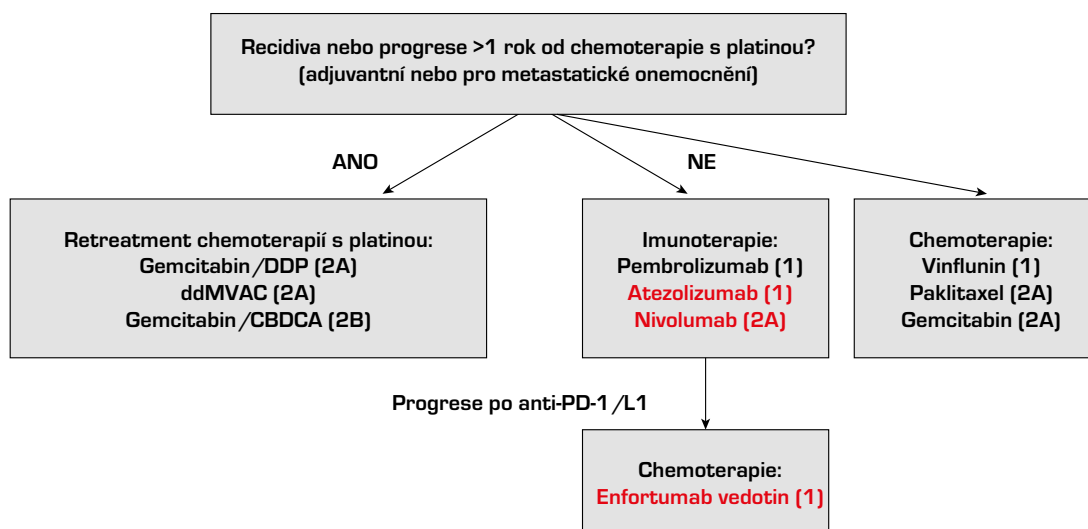


Poznámky: Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. Stanovení exprese PD-L1 bylo v každé studii pro daný checkpoint inhibitor prováděno jinou diagnostickou metodou. Z toho vyplývá, že se liší i cut-off vysoké exprese PD-L1, což je nutné zvážit při indikaci konkrétního checkpoint inhibitoru. Léčba imunoterapií probíhá do ověřené progresy onemocnění (možnost pseudoprogrese).

Uroteliální karcinomy: terapie po progresi na udržovací léčbě avelumabem



Uroteliální karcinomy: terapie po progresi na chemoterapii s platinovým cytostatikem (DDP, CBDCA)



Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2023 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Literatura:

- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.
- NCCN Guidelines v.6.2020, Bladder Cancer.
- Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-686;discussion 686-687.
- Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000;164:53-56.
- Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v118-122.
- Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, et al. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase I study. *Annals of Oncology* 2002; 13 (7): 1080-6.

7. Gartrell BA, He T, Sharma J, et al. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2017 Dec;35(12):678-686.
8. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.
9. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376:1015-1026
10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322.
11. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):543-8.
12. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1880-1888.
13. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 15;19(12):3018-24.
14. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA1). DOI:10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.
15. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2102-2114.
16. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135.

Follow up karcinom močového měchýře

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být zaměřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. O indikaci jednotlivých vyšetření rozhoduje ošetřující lékař, který provádí dispenzarizaci.

A. Neinvazivní tumor močového měchýře

Základním vyšetřením je cystoskopie a cytologie moči. Četnost návštěv se liší podle rizikové skupiny (viz 22.1.3.) V případě nízkého rizika kontroly za tři a devět měsíců po TUR a poté ročně po dobu nejméně pěti let. V případě vysokého rizika kontroly à 3 měsíce první dva roky, poté à 6 měsíců do pěti let od TUR a poté ročně dlouhodobě. Kontroly u středního rizika jsou plánovány individuálně mezi výše uvedenými rizikovými skupinami.

Zobrazovací metody: u tumorů vysokého rizika IVU nebo CT-IVU (nebo jiná zobrazovací metoda dle renálních funkcí) jednou ročně dlouhodobě.

B. Invazivní tumor močového měchýře po radikální cystektomii

Dispenzarizace je prováděna ve spolupráci urologa, onkologa, event. praktického lékaře. Součástí sledování jsou laboratorní vyšetření (renální funkce, cytologie moči, močový sediment, jaterní enzymy, elektrolyty, krevní obraz, krevní plyny) prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu dvou let a poté jednou ročně dlouhodobě.

Zobrazovací metody (CT hrudníku, břicha a malé pánve s vylučovací fází, UZ břicha a pánve) by měla být indikována na základě rizika možné rekurence onemocnění v intervalu à 6 měsíců po dobu 3 let a poté à 1 rok po dobu 5 let. Po uplynutí 5 let se provádí další sledování dle klinického projevu možného relapsu a stupně rizika rekurence onemocnění, jednou ročně by měl být proveden USG ledvin k vyloučení obstrukce horních cest močových. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři, vždy však ve spolupráci s urologem.

C. Invazivní tumor močového měchýře po zachovné terapii

Dispenzarizace prováděna ve spolupráci onkologa, urologa a event. praktického lékaře. Laboratorní a zobrazovací vyšetření jsou prováděny v podobně jako u pacientů po cystektomii (nemusí být kontrolovány krevní plyny). Dalším vyšetřením v průběhu sledování je pravidelná cystoskopie, cytologie moči a ke zvážení restagingová TUR po ukončení radioterapie. Kontroly by měly být prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu 2 let a následně v intervalu 6–12 měsíců dlouhodobě. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.